



# マウス子宮内発育不全胎仔の自律神経成熟と、虚血再灌流負荷時における脳出血発症との関連についての検討

著者	湊 敬廣
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17989号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00123899">http://hdl.handle.net/10097/00123899</a>

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 ..... マウス子宮内発育不全胎仔の自律神経成熟と、虚血再灌流負荷時における脳出血発症との関連についての検討.....

.....東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

機能医科学講座 ..... 融合医工学分野

学籍番号.....B4MD5124.....氏名.....湊.....敬廣

子宮内胎児発育不全 (Fetal Growth Restriction: FGR) は分娩時において神経学的予後を悪化させるリスクファクターである。神経学的予後を悪化させる疾患の1つに脳室周囲-脳室内出血を含む脳出血が挙げられるが、これは自律神経の未熟性による脳血流および血圧の自動調節能の欠如が一因とされている。それゆえ自律神経の未熟性を評価できれば、脳出血のリスクをあらかじめ予想することができ、適切な分娩管理が可能になると期待される。

本研究ではマウスを用いて FGR 胎仔における自律神経の未熟性を評価した。さらに分娩時を模した周期的な低酸素負荷を加えた時の胎仔の脳出血の発症率を対照群と比較した。また FGR が脳神経や血管の発生・分化に関して与える影響について遺伝子発現レベルで検討を行った。

FGR モデル胎仔は子宮動脈を結紮し胎盤血流を減少させることで作成した。血流減少により胎盤組織中の酸素分圧および脳組織の蛍光免疫染色で胎仔が慢性的な低酸素に暴露されていることが分かった。自律神経の未熟性については胎児心電図より Short-term variability(STV)を計測してそれを用いて評価した。STV とは隣接する R 波の間隔の揺らぎを示し、正常では自律神経の成熟に従いその揺らぎは大きくなる。FGR 群では対照群と比較して STV の有意な減少を認め、自律神経の成熟が遅延していることが分かった。

FGR 胎仔における神経の発生・分化に関する遺伝子発現では、神経の分化や可塑性に必要な *Ntrk* と *Neuregulin 1* の発現低下を認めた。また正常な状態では胎生中期に発現して神経の分化および血液脳関門を構成するグリア細胞への分化抑制に関わるが、胎生後期には発現されない *Neurogenin1*, *Neurogenin2* 発現量が増加しており、遺伝子発現レベルにおいても神経分化や脳血管形成の過程が FGR では遅延している可能性が考えられた。

次に子宮動脈および卵巣動脈をクリップ、開放を周期的に行い、分娩時を模した低酸素負荷を与えたところ、FGR 群では対照群と比較して有意に出血率が増加しており、FGR によって分娩時の脳出血発症率が高くなることが示せた。またその一因に自律神経の未熟性や血管の脆弱性があることが考えられた。

本研究により FGR の管理において、自律神経の未熟性を評価して分娩前に脳出血のリスクを評価することが可能となり、適切な娩出のタイミングや分娩方法を選択することで神経学的な予後の改善に寄与できる可能性がある。